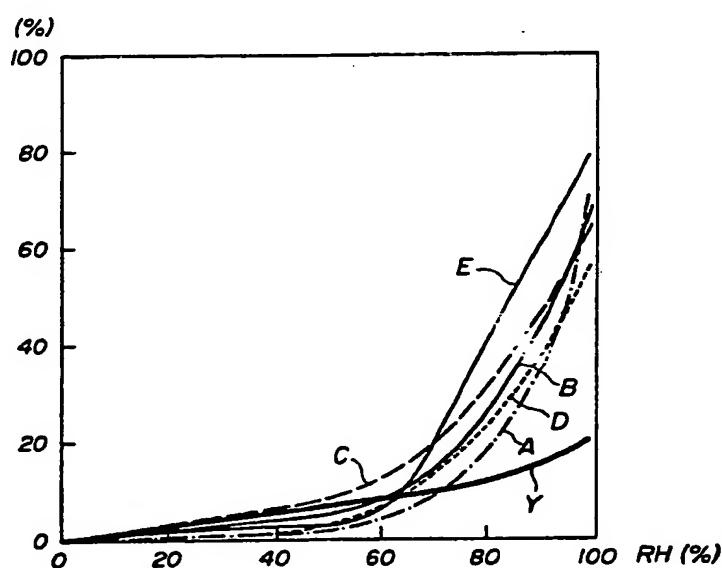


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁴ : C08B 37/08, A61K 7/48		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 85/0488 (43) Date de publication internationale: 7 novembre 1985 (07.11.85)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH85/00060</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 avril 1985 (16.04.85)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 1923/84-9</p> <p>(32) Date de priorité: 17 avril 1984 (17.04.84)</p> <p>(33) Pays de priorité: CH</p> <p>(71) Déposant (<i>JP seulement</i>): BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [US/CH]; 7, route de Drize, CH-1227 Carouge/Genève (CH).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>) : SACHETTO, Jean-Pierre [FR/FR]; Rue des Chênes, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). BEDERT, Nicole [CH/CH]; 3, rue Viollier, CH-1207 Genève (CH).</p>		<p>(74) Mandataires: DOUSSE, Blasco etc.; 7, route de Drize CH-1227 Carouge/Genève (CH).</p> <p>(81) Etats désignés: JP, US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	

(54) Title: **GLYCOSAMINOGLYCANIC POLYMER USABLE IN COSMETOLOGY**(54) Titre: **POLYMER GLYCOSAMINOGLYCANIQUE UTILISABLE EN COSMETOLOGIE**

(57) Abstract

Copolymer of formula (I) usable as skin rehydrating agent in cosmetology.

(57) Abrégé

Copolymère de formule (I) utilisable comme réhydratant de la peau en cosmétologie.

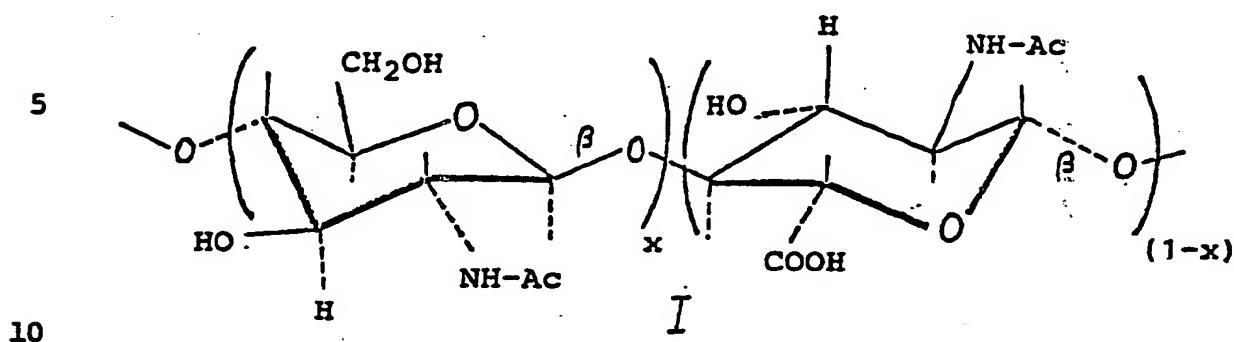
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

POLYMER GLYCOSAMINOGLYCANIQUE UTILISABLE EN COSMETOLOGIE

La présente invention a pour objet un copolymère de formule



où x est compris entre 0,1 et 0,95 et dont le poids moléculaire est compris entre des valeurs de l'ordre de 10^4 à 10^7 D ainsi que ses sels alcalins, un procédé de fabrication et son utilisation en cosmétologie.

Comme on peut le voir de par la formule ci-dessus, ce copolymère est un glycosaminoglycane composé d'unités N-acétyl-D-glucosamine et d'unités acide N-acétyl-glucuronique. En général, pour 100 unités pyrannosiques, il comprend de 5 à 90 unités d'acide 2-N-acétyl-glucuronique, les unités restantes étant celles de 2-N-acétyl-glucosamine.

Le polymère est voisin, structurellement, de l'acide hyaluronique (HA), un mucopolysaccharide naturel présentant en alternance des liaisons β -1,3-glucuronique et β -1,4-glucosaminidique. Le poids moléculaire de l'HA est généralement compris entre 50'000 et 8'000'000. L'HA est présent dans de nombreux tissus animaux et, notamment, dans la peau où son rôle est important en raison de son remarquable pouvoir de rétention d'eau (voir FR-A-2,478,468 ainsi que les références citées dans ce document, à savoir: Meyer et al. J. Biol. Chem. 107, p. 629 (1934), J. Biol. Chem. 114, p. 689 (1936); Balazs, Fed. Proc. 17 p. 1086 (1958); Laurent et al., Biochim. Biophys. Acta 42, p. 476 (1960); Weissman et al., J. Am. Chem. Soc. 76, p. 1753

(1954); Meyer, Fed. Proc. 17, p. 1075 (1958); USA-A-4,141,973).

Or, il est connu (voir D.C. STEINBERG, Relata Technica N30 (1982) 65-68) que la douceur et la flexibilité de la couche cornée, qui constitue la couche supérieure de la peau, dépend de la teneur en humidité des canaux intercellulaires de cette couche. Aussi les cosmétologues et les médecins-chercheurs ont-ils longuement cherché à trouver les moyens pour restaurer ces qualités vitales de la peau lorsqu'elles ont disparu, comme cela se produit au cours du processus naturel de vieillissement, et dans les cas de sécheresse intense.

La peau humaine est en effet constituée par deux couches: une couche externe appelée couche cornée (épiderme) et, au-dessous, une couche interne (derme) appelée couche de Malpighi. Cette dernière contient la première couche de cellules épithéliales vivantes. La couche cornée n'a que quelques microns d'épaisseur; autrement dit, son épaisseur est constituée par environ 10 à 20 cellules. La partie la plus externe de ces 10 à 20 cellules n'est formée que de cellules mortes. Les plus internes de ces 10 à 20 cellules, c'est-à-dire cellules qui sont les plus proches de la couche de Malpighi, constituent du tissu vivant. Les cellules comprises entre ces deux groupes sont à différents stades de mortification et, à mesure que de nouvelles cellules sont régénérées dans la couche de Malpighi, il y a une desquamation constante des cellules externes mortes. Au cours du processus naturel de vieillissement, la vitesse à laquelle les cellules âgées et mortifiées de la couche cornée sont remplacées par des cellules nouvellement produites dans la couche de Malpighi décroît et cette modification entre en ligne de compte, au moins en partie, en ce qui concerne l'aspect externe de la peau. Par ailleurs, le derme étant un réseau tridimensionnel de fibres de collagène et d'élastine noyées dans une gelée riche en acide hyaluronique, la structure intime de cette matière composite détermine la stabilité de la peau et, par voie de conséquence, son apparence extérieure. Lors du processus de vieillissement, le renouvellement en acide hyaluronique et autres substances rétentrices d'humidité étant de moins en moins assuré, la peau se dessèche, se ride et prend un aspect parcheminé contre lequel les cosmétologues se sont efforcés de lutter, notamment par l'utilisation de crèmes hydratantes à base d'acide hyaluronique ou de ses sels solubles dans l'eau.

On trouvera des informations détaillées sur l'utilisation de l'HA en cosmétologie dans la référence suivante: Mucopolysaccharides for cosmetics, D.C. STEINBERG, Relata Technica 30 (1982), pages 65-68.

- 5 Par ailleurs, on peut encore citer, dans ce domaine général, les références suivantes:

Le document GB-A-458,839 (DU PONT) divulgue un procédé pour des-acétyler la chitine en chitosanine ainsi que l'oxydation de la chitine par le permanganate, l'hypochlorite et autres substances similaires. Le produit de la présente invention ne figure cependant pas dans ce document.

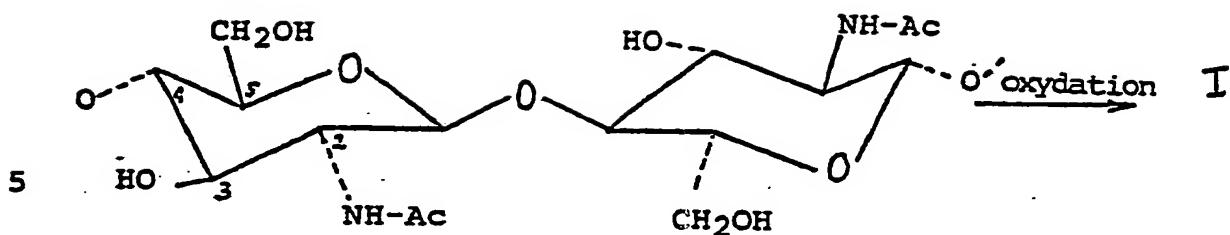
10 Le document Riv. Ital. Essenze, Profumi, Piante Offic., Aromi, Saponi, Cosmet., Aerosol 1969, 51(8), 416-28 (Chemical Abstract 72 58988) décrit un produit hydratant de la peau dont la formule structurale présente quelque analogie avec celle du produit de l'invention. Il s'agit là cependant d'un poly-acylhexosaminoglycane et non d'un polyglycoside comme l'acide hyaluronique.

15 Le document JP-A-81/158,706 (Chemical Abstracts 96 129594) décrit l'utilisation pour protéger la peau du dessèchement de mucopolysaccharides extraits de tissus cartilagineux de certains animaux. Parmi ces composés sont cités l'acide hyaluronique et les sulfates de chondroïtine et de mucoïtine. Le produit de l'invention n'est cependant pas cité.

20 Le document "The Carbohydrates", Editeurs W. PIGMAN et D. HORN, Academis Press (1980), page 1142 cite l'action de l'acide chromique sur le chitosane comme fournissant un aminodesoxyglycopyranurane et non pas le produit de la présente invention.

25 L'acide hyaluronique et ses dérivés étant difficiles à préparer et très onéreux, on a cherché à le remplacer par un produit de propriétés similaires meilleur marché. Le polymère de l'invention convient à ce remplacement car ses propriétés de solubilité, de rétention d'eau (ainsi que celles de ses sels) sont voisines de celles de l'HA et de l'HANA.

30 Suivant un procédé de préparation du polymère de l'invention, on soumet de la chitine à un processus d'oxydation suivant la réaction:



de manière à convertir une proportion convenable des groupes 5- ou 5'-hydroxyméthyl en groupes carboxyliques, cette proportion variant entre 5 et 90%.

Comme oxydant, on peut utiliser CrO_3 , le NO_2 gazeux ou son dière liquide (N_2O_4). De préférence, on utilise de l'oxyde d'azote liquide ou gazeux dans lequel on disperse la chitine par agitation, celle-ci restant en contact avec l'oxydant d'une heure à 5 jours à une température de l'ordre de 10 à 20°C à pression atmosphérique. Ces limites ne sont cependant pas critiques et on peut les dépasser, notamment si on travaille sous pression afin de pouvoir opérer à des températures supérieures à 20°C (température d'ébullition du N_2O_4 sous pression atmosphérique = 21°C).

20 Lorsque la réaction est terminée, on sépare le polymère de l'excès d'oxyde d'azote, par exemple par essorage. Le produit brut consiste en une poudre de couleur légèrement jaunâtre, partiellement soluble dans l'eau et composée d'un mélange de molécules de poids moléculaire variant entre de larges limites. Le polymère peut être fractionné par reprécipitation fractionnée de ses solutions dans le méthanol ou l'éthanol au moyen de solvants tels que le propanol, l'isopropanol, le butanol et autres alcools en C_4 à C_6 , l'acétone, le dioxane, le THF, le monoglyme et autres solvants hydro- et alcoolocompatibles ou au moyen de membranes d'ultrafiltration de perméabilités variées en utilisant des solutions du produit I dans les solvants précités ou des mélanges d'eau et de ceux-ci. On peut décolorer le polymère brut par réduction, par exemple au moyen de NaBH_4 en solution dans un alcool, par exemple EtOH.

Ainsi, suivant un procédé de préparation avantageux, on met en agitation, 24 h à 20°C environ, 10 à 20 g de chitine dans 50-100 g d' N_2O_4 liquide, le récipient laboratoire étant muni d'un réfrigérant à reflux permettant de condenser les vapeurs de l'oxyd d'azote.

te se formant au dessus du mélange réactionnel; puis on décante le liquide à froid (celui-ci peut être d'ailleurs réutilisé sans autre pour une nouvelle préparation) et lave le solide formé par un solvant chloré, par exemple CCl_4 ou le chloroforme. On recueille alors 5 le produit I brut sous forme d'une poudre jaunâtre, le rendement étant voisin de 100%. On détermine le taux d'oxydation (c'est-à-dire le taux de conversion des groupes CH_2OH en groupes carboxyliques) par ébullition d'un échantillon dans du HCl aqueux à 10-20%, entraînement du CO_2 formé par décarboxylation par un courant de gaz inert 10 (par exemple N_2) et dosage de ce CO_2 par transformation en BaCO_3 suivant les moyens habituels.

On purifie de préférence le produit brut en le dissolvant dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol et en le reprécipitant par un alcool de poids moléculaire supérieur ou un autre solvant compatible tel que les solvants précités. L'isopropanol convient bien pour cela, le produit précipité purifié étant alors pratiquement incolore (poudre blanche) et ayant un degré d'oxydation quelque peu supérieur à celui du produit brut.

On peut également purifier le produit c'est-à-dire le séparer 20 en une fraction aisément hydrosoluble d'une fraction moins aisément hydrosoluble (parce que moins oxydée) par traitement à l'eau suivi d'une filtration ou centrifugation de la suspension ainsi obtenue.

On peut également fractionner le produit de l'invention en le soumettant à une ultrafiltration au moyen de membranes de porosités 25 calibrées, cette technique permettant ainsi d'isoler une série de fractions de poids moléculaire compris dans une certaine gamme, par exemple entre 20.000 et 50.000 ou entre 50.000 et 200.000.

On peut utiliser le produit I en cosmétologie, par exemple pour la préparation de produits hydratants tels que crèmes et lotions de 30 beauté et autres. Pour ce faire, on mélange avec les ingrédients habituels de ces cosmétiques le produit I, de préférence à l'état purifié et incolore, sous forme de gels aqueux obtenus par addition d'eau à l'acide, soit libre, soit au moins partiellement salifié par un métal alcalin. Pour réaliser une telle salification, on traite 35 le polymère I, dans sa forme acide, par une base alcaline, par exemple le carbonate ou le bicarbonate de sodium. Lorsque le produit cosmétique est une émulsion huile/au ou eau/huile, on peut ajouter le

produit I à l'état sec, sa transformation en gel hydraté se produisant ultérieurement. On peut en ajouter, en poids, d'environ 0,1 à 10% de la composition.

Il est à noter que les fractions particulièrement avantageuses du produit de l'invention sont celles, hydrosolubles, de poids moléculaire moyen compris entre 50.000 et 500.000 et dont le degré d'oxydation est supérieur à 50%.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention pour la compréhension desquels on se réfèrera au dessin annexé.

10 La fig. 1 est un diagramme représentant l'absorption d'eau (en % en poids) du produit de l'invention en fonction de l'humidité de l'atmosphère dans laquelle il est placé à température ambiante.

La fig. 2 est un diagramme de la perte d'eau (en % en poids) du produit de l'invention lorsque celui-ci, après avoir été hydraté, est maintenu en atmosphère sèche à température ambiante.

Exemple 1

On a placé 16,4 g de chitine moulue dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur et on a ajouté 170 ml de NO_2 liquide (l'adjonction s'est faite à froid pour éviter une évaporation prématurée de l'oxyde d'azote). On a mis le tout 24 h en agitation à 20°C, après quoi on a décanté avec précaution le liquide (celui-ci peut être réutilisé sans autre pour une oxydation ultérieure) et on a lavé le solide avec du CCl_4 . Le rendement était pratiquement quantitatif.

On a repris le solide dans environ 50 ml de méthanol où une partie s'est dissoute. On a filtré la fraction insoluble (A) (rendement 47,6%) et on a évaporé la solution méthanolique ce qui a fourni une seconde fraction solide (D) (43,8%). Par analyse des groupes COOH , on a constaté que la fraction A en comprenait 6,64%, ce qui correspond à un taux d'oxydation de 32,75% (taux de transformation des groupes $-\text{CH}_2\text{OH}$ en groupes $-\text{COOH}$), 100% désignant une transformation complète). La fraction D a donné les résultats suivants: % de $\text{COOH} = 15,03$; taux d'oxydation: 74,12%. Les valeurs de x dans la formule I étaient donc les suivantes: A, $x = 0,6725$ t D, $x = 0,2588$.

Exemple 2

On a mis en communication par un tube de fort diamètre la partie supérieure d'un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et contenant 20,5 g de chitine mouue avec celle d'un second ballon contenant 15 ml de NO₂ (l'oxyde d'azote ayant été introduit dans le second ballon puis congelé), le tout de manière que les vapeurs de NO₂ se dégagent progressivement par réchauffage de ce NO₂, pénètrent dans le premier ballon et imprègnent la chitine placée dans celui-ci.

Après 4 jours à température ambiante, on a repris le solide par du CCl₄ puis par 150 ml de méthanol ce qui en a dissous une partie. Le rendement en chitine oxydée (B) insoluble dans le méthanol était de 8,6 g; % de COOH = 8,53; taux d'oxydation 42,7%, poudre blanche.

15 Exemple 3

On a procédé comme décrit à l'Exemple 1 en utilisant 10 g de chitine mouue et 100 ml de NO₂ liquide, mélange qu'on a maintenu 24 h à 19-19,5°C. Après décantation du liquide, on a lavé le solide au chloroforme et on l'a séché, ce qui a fourni 11,31 g de produit oxydé (E). Analyse: % de COOH = 17,6; taux d'oxydation 86,8%.

On a prélevé 2 g du produit (E) et on a agité cet échantillon 1 heure à température ambiante dans 100 ml d'éthanol absolu avec 2 g de NaBH₄. On a alors détruit l'excédent de borohydrure avec de l'acide acétique pur, puis on a récolté le solide par filtration et on l'a séché. Echantillon (C), poudre blanche. Analyse: teneur en COOH = 13,22%; taux d'oxydation = 65,2%.

Exemple 4

30

On a transformé des aliquots des échantillons A à E des Exemples précédents en sels de sodium correspondants de la manière suivante: on a mis en suspension dans de l'eau environ 2-3 g de solide et on a neutralisé le pH du milieu par addition de bicarbonate de soude. Puis on a filtré le solide et on l'a séché à l'air sec au dessicteur.

On a placé des échantillons pesés exactement des sels de sodium

A à E secs (ainsi qu'un échantillon de contrôle constitué par de la chitine non oxydée Y) dans des conditions d'humidité contrôlée constante (enceintes fermées contenant de l'air et de la vapeur d'eau) et on a mesuré à intervalles la quantité d'eau absorbée par la pou 5 dre. Le graphique de la fig. 1 montre cette variation de poids en fonction du temps et indique que la capacité totale d'absorption augmente en fonction du taux d'oxydation.

On a ensuite placé les échantillons humidifiés en atmosphère contrôlée sèche (18,8% d'humidité relative à température ordinaire) 10 et on a mesuré le taux de séchage (désorption d'humidité). Les résultats figurent à la fig. 2 où on a également reporté, courbe désignée par X, les valeurs correspondant à un échantillon témoin de pyrrolidone carboxylate de sodium, un agent hydratant à faible poids moléculaire également utilisé en cosmétique (voir International Journal 15 of Cosmetic Sciences 3 (1981), 101-113).

Exemple 5

A 65°C on a mélangé sous agitation les ingrédients suivants (% 20 en poids) :

Polyéthylène glycol (PEG-8)	9
Triglycéride d'acides gras C ₁₀ -C ₁₈	18
Tristéarine	8
Phenoxyethoxyparabène (fungicide)	1,5
Non saponifiable de l'huile de soya	0,02
Hydrorhamnosane	1,0
Propylène glycol	6
Stéarate d'isocét-10-yle	1,2

puis, à 40°C, on a ajouté ce mélange à 45 g d'eau distillée. On a alors encore ajouté, dans l'ordre, avec agitation, 2% de collagène hydrosoluble, 0,04% d'essence de rose synthétique, 0,3 g d'oxyde de chitine (échantillon C préparé à l'Exemple 3), puis 6,14% d'eau, toujours à 40°C.

On a utilisé l'émulsion homogène ainsi obtenue comme crème hydratante pour la peau avec des résultats comparables à celle d'une crème témoin de même composition, mais contenant comme agent hydra-

tant, du hyaluronate de sodium HNa.

Exemple 6

5 On a mis en suspension 1 kg de chitine commerciale dans 4 l de solution aqueuse de NaOH 11N refroidie; après environ 12-24 heures au froid, on a dilué à l'eau, filtré le solide et on l'a lavé à l'eau jusqu'à disparition de l'alcali; puis on l'a séché. Ce traitement améliore la dispersibilité de la chitine dans la réaction d'oxyda-
10 tion qui suit:

On a mis en agitation lente 7 heures à température ambiante 100 g de chitine prétraitée comme décrit ci-dessus dans 1 l de N_2O_4 liquide, puis on a décanté le liquide, lavé le solide au $CHCl_3$, et on l'a séché au rotavapor.

15 On a ensuite repris le produit à l'eau, ajusté le pH à 4 avec de la soude caustique diluée et soumis le tout à une dialyse dans l'eau courante, une nuit à température ambiante et en utilisant une membrane permettant d'éliminer les produits de poids moléculaire (MW) inférieur à 1000.

20 On a alors récolté 45,5 g de produit titrant 37% d'oxydation (taux des COOH = 7,48%).

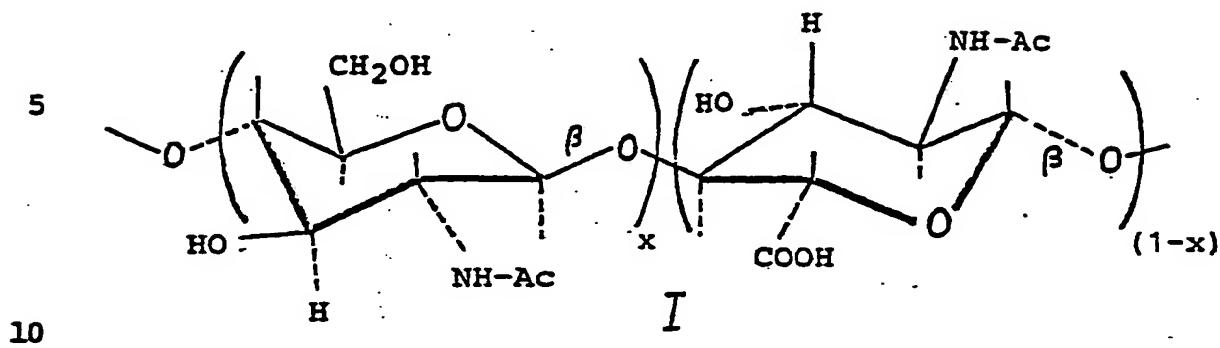
On a repris ce produit dans 2,5 l d'eau dont le pH a été amé-
né à 6,9-7,1 par une solution concentrée (50 g/l) d'hydrogénocarbo-
nate de sodium. On a procédé à une centrifugation ce qui a permis
25 d'isoler un culot (B) de 18,3 g (après séchage) et une solution trans-
parente qui, après évaporation sous pression réduite, a fourni 27,2 g
d'une poudre incolore (A). Les résultats analytiques des fractions
A et B étaient les suivants: taux de COOH: A 12,32; B 2,97; pourcent
d'oxydation: A 61%; B 15%.

30 On a soumis le produit A à une ultracentrifugation, membran MW 50.000. On a ainsi recueilli 15,3 g de produits MW < 50.000 et 11,6 g de produit MW > 50.000. Cette dernière fraction s'est révélée particulièremment avantageuse comme agent réhydratant en cosmétologie.

On notera que pour préparer le produit suivant l'invention, on
35 peut également travailler en milieu acide phosphorique 80% en présence de nitrite de sodium comme oxydant (formation de NO_2 par l'action de l'acide sur le nitrite alcalin).

REVENDEICATIONS

1. Copolymère de formule



où x est compris entre 0,1 et 0,95 et dont le poids moléculaire est de 10^4 à 10^7 D ainsi que ses sels de métaux alcalins.

2. Copolymère suivant la revendication 1, caractérisé par le fait que x a les valeurs suivantes: 0,132; 0,2588; 0,348; 0,573 et 0,6725.

3. Utilisation du composé I suivant la revendication 1 en cosmétologie en tant qu'ingrédient hydratant de la peau.

4. Utilisation suivant la revendication 3, caractérisée par le fait qu'on incorpore le composé I dans une composition de crème ou de lotion hydratante au taux de 0,1 à 10% en poids de la composition.

5. Procédé de préparation du composé I, caractérisé par le fait qu'on soumet de la chitine à une oxydation par l'oxyde d'azote liquide ou gazeux, le taux d'oxydation du groupe CH_2OH de la chitine en groupe $-\text{COOH}$ du composé I étant de 5 à 90%.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé par le fait qu'on purifie le composé I obtenu par oxydation, par précipitation fractionnée, en le dissolvant dans du méthanol et en le reprécipitant par un alcool de poids moléculaire plus élevé.

7. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé par le fait qu'on purifie le composé I par dialyse dans l'eau au moyen d'une membrane semi-perméable.

1/1

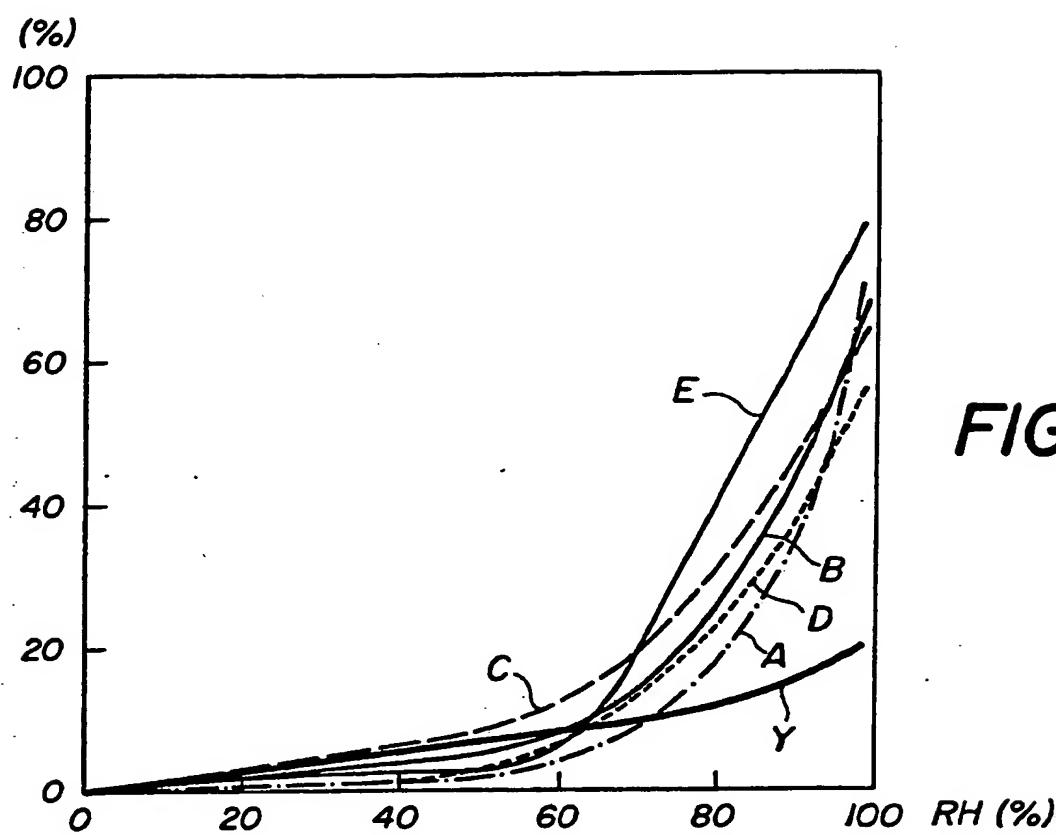


FIG. 1

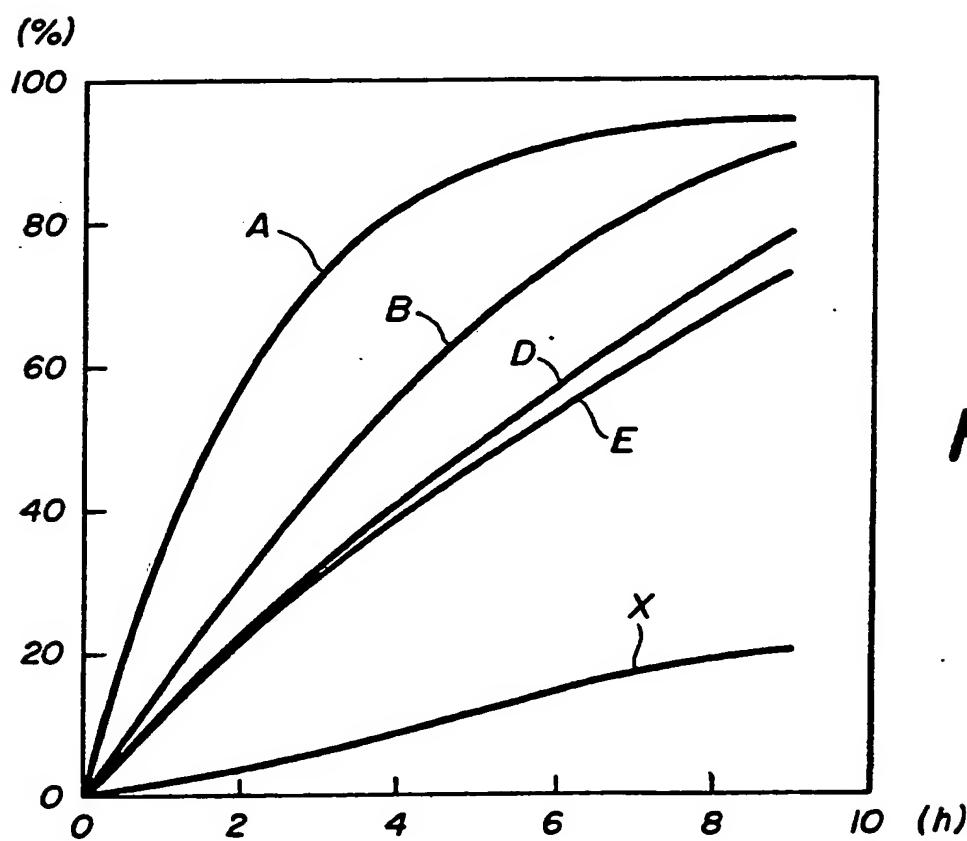


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 85/00060

I. CLASSIFICATION & SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁴ : C 08 B 37/08; A 61 K 7/48

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched *

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁴	C 08 B; A 61 K

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT **

Category *	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	Chemical Abstracts, vol. 88, no. 2, 9 January 1978, Columbus, Ohio (US) see page 103, abstract 8869c, & JP, A, 7752882 (NAKAMURA HIROSHI)	
A	Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, vol. 29, 1974 Academic Press, New York, London, J.F. Kennedy: "Chemically reactive derivatives or polysaccharides", pages 306-358, see page 347, lines 4 to 7	

* Special categories of cited documents: ¹⁶

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATE

Date of the Actual Completion of the International Search *

30 July 1985 (30.07.85)

Date of Mailing of this International Search Report *

26 August 1985 (26.08.85)

International Searching Authority *

European Patent Office

Signature of Authorized Officer **

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/CH 85/00060

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB⁴: C 08 B 37/08; A 61 K 7/48

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée *

Système de classification	Symboles de classification
CIB ⁴	C 08 B; A 61 K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS 10

Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents 12	N° des revendications visées 13
A	Chemical Abstracts, volume 88, no. 2, 9 janvier 1978, Columbus, Ohio (US) voir page 103, abrégé 8869c, & JP, A, 7752882 (NAKAMURA HIROSHI) --	
A	Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, volume 29, 1974, Academic Press, New York, London, J.F. Kennedy: "Chemically reactive derivatives of polysaccharides", pages 306-358, voir page 347, lignes 4 à 7 -----	

* Catégories spéciales de documents cités: 11

- «A» document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- «E» document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- «L» document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- «O» document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- «P» document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- «T» document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- «X» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- «Y» document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- «&» document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICAT N

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 juillet 1985

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26 AOUT 1985

Administration chargée de la recherche internationale
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

G.L.M. Muydenberg